

Bibliographic Fields

Document Identity

(19) 【発行国】

日本国特許庁 JP

(12) 【公報種別】

公開特許公報 (A)

(11) 【公開番号】

特開平 5 - 1 5 5 7 4

(43) 【公開日】

平成 5 年 1 9 9 3 1 月 2 6 日

Public Availability

(43) 【公開日】

平成 5 年 1 9 9 3) 1 月 2 6 日

Technical

(54) 【発明の名称】

放射線滅菌による無菌リン脂質及び / 又はリン脂質水性分散液の製造法

(51) 【国際特許分類第 5 版】

A61L 2/08 7108-4C

A61K 7/00 E 8615-4C

N 8615-4C

9/127 Z 7329-4C

G21H 5/00 Z 9117-2G

【請求項の数】

5

【全頁数】

4

Filing

【審査請求】

未請求

(21) 【出願番号】

(19) [Publication Office]

Japan Patent Office (JP)

(12) [Kind of Document]

Unexamined Patent Publication (A)

(11) [Publication Number of Unexamined Application]

Japan Unexamined Patent Publication (Hei 5 - 15574)

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

1993 (1993) January 26 days

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

1993 (1993) January 26 days

(54) [Title of Invention]

WITH RADIATION STERILIZATION PRODUCTION
METHOD OF STERILE PHOSPHOLIPID AND/OR
PHOSPHOLIPID AQUEOUS DISPERSION

(51) [International Patent Classification, 5th Edition]

A61L 2/08 7108-4C

A61K 7/00 E 8615-4C

N 8615-4C

9/127 Z 7329-4C

G21H 5/00 Z 9117-2G

[Number of Claims]

5

[Number of Pages in Document]

4

[Request for Examination]

Unrequested

(21) [Application Number]

Best Available Copy

JP1993015574A

1993-1-26

特願平 3 - 1 7 0 1 3 6

Japan Patent Application Hei 3 - 170136

(22) 【出願日】

(22) [Application Date]

平成 3 年 (1 9 9 1) 7 月 1 0 日

1991 (1991) July 10 days

Parties

Applicants

(71) 【出願人】

(71) [Applicant]

【識別番号】

[Identification Number]

0 0 0 0 0 4 0 9 7

000004097

【氏名又は名称】

[Name]

日本原子力研究所

JAPAN ATOMIC ENERGY RESEARCH INSTITUTE

【住所又は居所】

[Address]

東京都千代田区内幸町 2 丁目 2 番 2 号

Tokyo Prefecture Chiyoda-ku Uchisaiwai-cho 2-2-2

(71) 【出願人】

(71) [Applicant]

【識別番号】

[Identification Number]

0 0 0 2 2 8 7 2 9

000228729

【氏名又は名称】

[Name]

日本サーファクタント工業株式会社

JAPAN SURFACTANT JP7 INDUSTRY KK

【住所又は居所】

[Address]

東京都板橋区蓮根 3 丁目 2 4 番 3 号

Tokyo Prefecture Itabashi-ku Hasune 3-Chome 2 4-3 number

Inventors

(72) 【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】

[Name]

久米 民和

Kume Tamikazu

【住所又は居所】

[Address]

群馬県高崎市綿貫町 1 2 3 3 番地 日本原子力研究所高崎研究所内

Inside of Gumma Prefecture Takasaki City Watanukimachi
123 No. 3 Japan Atomic Energy Research Institute Takasaki
research laboratory

(72) 【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】

[Name]

石垣 功

Ishigaki Isao

【住所又は居所】

[Address]

群馬県高崎市綿貫町 1 2 3 3 番地 日本原子
力研究所高崎研究所内

(72) 【発明者】

【氏名】

相川 義明

【住所又は居所】

栃木県宇都宮市平出工業団地 7 - 1 4 日本
サーファクタント工業株式会社宇都宮事業所
内

(72) 【発明者】

【氏名】

野沢 昭男

【住所又は居所】

栃木県宇都宮市平出工業団地 7 - 1 4 日本
サーファクタント工業株式会社宇都宮事業所
内

Agents

(74) 【代理人】

【弁理士】

【氏名又は名称】

湯浅 泰三 (外 6 名

Abstract

(57) 【要約】

(修正有)

【構成】

大豆レシチン、卵黄レシチン、ホスファチジ
ルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、
ホスファチジルイノシトール、ホスファチジ
ルセリン、スフィンゴミエリン等のリン脂質
又はこれらのリン脂質の一種又は二種以上を
含む水性分散液に、ガンマ線、電子線、エッ
クス線などの電離放射線を 1~50KGy 照射す
ることにより滅菌する。

【効果】

医薬品、化粧品等の分野で応用されるものと
して、無菌性を保証したリン脂質類あるいは

Inside of Gumma Prefecture Takasaki City Watanukimachi
123 No. 3 Japan Atomic Energy Research Institute Takasaki
research laboratory

(72) [Inventor]

[Name]

Aikawa Yoshiaki

[Address]

Inside of Tochigi Prefecture Utsunomiya City Hiraide
Industrial Park 7 - 14 Japan surf Acta ン jp7 industry KK
Utsunomiya operations center

(72) [Inventor]

[Name]

Nozawa Akio

[Address]

Inside of Tochigi Prefecture Utsunomiya City Hiraide
Industrial Park 7 - 14 Japan surf Acta ン jp7 industry KK
Utsunomiya operations center

(74) [Attorney(s) Representing All Applicants]

[Patent Attorney]

[Name]

Yuasa Kyoze (6 others)

(57) [Abstract]

(There is an amendment)

[Constitution]

soybean lecithin, egg yolk lecithin, phosphatidylcholine,
phosphatidyl ethanolamine, phosphatidylinositol,
phosphatidyl serine, sphingomyelin or other phospholipid or
in aqueous dispersion which includes one, two or more kinds
of these phospholipid, the sterilization it does gamma ray,
electron beam, x-ray source or other ionizing radiation 1 - 50
KG y by irradiating.

[Effect(s)]

phospholipid which guarantee sterility as is applied with
drug, cosmetics or other field, or phospholipid aqueous

リン脂質水性分散液を提供できる。

Claims

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

電離放射線を照射することによる無菌リン脂質及び/又はリン脂質水性分散液の製造法。

【請求項 2】

リン脂質が、大豆レシチン、卵黄レシチン、水素添加大豆レシチン、水素添加卵黄レシチン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジルセリン及びスフィンゴミエリンの 1 種又は 2 種以上の混合物である請求項 1 に記載の無菌リン脂質及び/又はリン脂質水性分散液の製造法。

【請求項 3】

水性分散液の分散媒が水である請求項 1 に記載の無菌リン脂質及び/又はリン脂質水性分散液の製造法。

【請求項 4】

水性分散液がリボソームである請求項 1 に記載の無菌リン脂質及び/又はリン脂質水性分散液の製造法。

【請求項 5】

ガンマ線、電子線、エックス線などの電離放射線を 1~50kGy 照射することによる請求項 1 に記載の無菌リン脂質及び/又はリン脂質水性分散液の製造法。

Specification

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、リン脂質及び/又はリン脂質水性分散液に放射線を照射することにより滅菌し、無菌のリン脂質及び/又はリン脂質の水性分散液の製造法に関するものである。

さらに詳しくは、望ましくない微生物が存在しないことを保証した化粧品、医薬部外品及び医薬品の分野において利用されるリン脂質及び/又はリン脂質の水性分散液を提供するものである。

dispersion can be offered.

[Claim(s)]

[Claim 1]

By fact that ionizing radiation is irradiated production method. of sterile phospholipid and/or phospholipid aqueous dispersion

[Claim 2]

phospholipid, production method. of sterile phospholipid and/or phospholipid aqueous dispersion which is stated in Claim 1 which is a mixture of one, two or more kinds of soybean lecithin, egg yolk lecithin, hydrogenated soybean lecithin, hydrogenated egg yolk lecithin, phosphatidylcholine, phosphatidyl ethanolamine, phosphatidylinositol, phosphatidyl serine and sphingomyelin

[Claim 3]

production method. of sterile phospholipid and/or phospholipid aqueous dispersion which is stated in Claim 1 where dispersion medium of aqueous dispersion is water

[Claim 4]

production method. of sterile phospholipid and/or phospholipid aqueous dispersion which is stated in Claim 1 where aqueous dispersion is liposome

[Claim 5]

gamma ray, electron beam, x-ray source or other ionizing radiation 1 - 50 kGy production method. of sterile phospholipid and/or phospholipid aqueous dispersion which by fact that it irradiates is stated in Claim 1

[Description of the Invention]

[0001]

[Field of Industrial Application]

sterilization it does this invention, by irradiating radiation to phospholipid and/or phospholipid aqueous dispersion, it is something regarding production method of aqueous dispersion of phospholipid and/or phospholipid of the sterile.

Furthermore details are something which offers aqueous dispersion of phospholipid and/or phosphorus lipid which is utilized desirable microorganism it does not exist in field of cosmetics, quasi drug or drug which are guaranteed.

ものである。

[0002]

【従来の技術】

化粧品に使用される原料は、油脂、エステル、界面活性剤、粉体、色素、天然動植物抽出物、天然ガム質、水溶性高分子、多価アルコール、水等多岐にわたっており、微生物による一次汚染の原因となっている。

特に、天然抽出物や水溶液又は水分散液については微生物汚染の可能性が高い。

一般に、化粧品、医薬部外品及び医薬品分野で使用されている素材の微生物除去対策としては、微生物による汚染や品質の劣化を防止する目的で防腐・殺菌剤を添加する方法、高圧で加熱滅菌する方法、エチレンオキサイドガスにより滅菌する方法、滅菌フィルターによりろ過して滅菌する方法、紫外線を照射して滅菌する方法、無菌環境下で製造する方法等がある。

[0003]

【発明が解決しようとする課題】

防腐・殺菌剤としては多くのものが開発されているが、多様な微生物に対して広く効力がある、少量で有効である、製品の機能や外観を損なわない、生体に対して無毒、無刺激であること等の条件を全て満足するものがなく、問題点が多い。

高温で加熱滅菌する場合には、熱により原料の品質が劣化したり、有害分解物が生成する等の問題点が指摘される。

特に、酵素、リン脂質等の天然動植物抽出物の中には熱に不安定なものが多く、加熱滅菌することは實際上出来ない。

エチレンオキサイドガスによる滅菌は熱がかからないので耐熱性のない原料の滅菌には有効であるが、吸着あるいは残留するガスの毒性をはじめ、原料とエチレンオキサイドとの化学反応により、好ましくない不純物が生成する可能性がある等の問題点がある。

フィルターによるろ過滅菌は水や低粘性の液体には有効であるが、粉体や高粘性の液体原料の滅菌には利用できない。

[0002]

[Prior Art]

We cover starting material which is used for cosmetics, diversity such as lipid, ester, detergent, powder, dye, natural animals and plants extract, natural gum substance, water soluble polymer, polyhydric alcohol, water, have become cause of primary pollution with microorganism.

Especially, possibility of microbial contamination is high concerning natural extract and aqueous solution or aqueous dispersion.

Generally, method of adding anticorrosion * microbicide with objective which prevents deterioration of pollution and quality with microorganism as microorganism removal countermeasure of material which is used with cosmetics, quasi drug and drug field. With high pressure thermal sterilization method of doing. With ethylene oxide gas sterilization method of doing. Filtering due to sterilization filter, sterilization method of doing. Irradiating ultraviolet light, sterilization method of doing. There is a method etc which is produced under sterile environment.

[0003]

[Problems to be Solved by the Invention]

As anticorrosion * microbicide many ones are developed, but to be wide there is a effectiveness frequent use vis-a-vis microorganism, it is effective with trace, function and external appearance of product are not impaired, there are not any which all it is satisfied thing or other condition which is a nontoxic, unirritated vis-a-vis organism, problem is many.

When thermal sterilization it does with high temperature, quality of starting material deteriorates with heat, or other problem which toxic degradation product forms is pointed out.

Especially, in enzyme, phospholipid or other natural animals and plants extract unstable ones are many in heat, thermal sterilization really on they are not possible to do.

Because as for sterilization heat does not catch with ethylene oxide gas, it is ineffective to sterilization of starting material which does not have heat resistance, but in addition to toxicity of gas which it adsorbs or remains, or, with chemical reaction of starting material and ethylene oxide, there is a or other problem which is possibility which desirable impurity is formed.

Filtration sterilization is effective to liquid of water and the low viscosity with filter, but it cannot utilize in sterilization of liquid starting material of powder and high viscosity.

又、紫外線滅菌やろ過滅菌は、その効果を一定に維持するために、装着の保守管理に多大のコストがかかるという問題点を指摘できる。

なお、化粧品原料として使用される原材料の中には、エマルションやリポソームのように不安定なコロイド分散状態のものも多く、上記のような滅菌操作によりコロイド状態が変化したり破壊されてしまう場合が多い。

さらに、原料そのものの以外に、充填・包装時における微生物汚染や容器による微生物汚染等への対策も講じる必要がある。

[0004]

本発明は、以上のような従来の技術の問題点を解決した、熱や紫外線などに不安定な原材料にたいする滅菌方法を提案し、微生物汚染のないリン脂質及び/又はリン脂質分散液の提供を目的とする。

[0005]

【問題を解決するための手段】

本発明者らは、上記の問題点を考慮して、熱や光を加えることなく、品質劣化が少なく、2次汚染の可能性がなく、汎用性の高いリン脂質及び/又はリン脂質の水性分散液の滅菌方法を見い出すべく鋭意検討を重ねた結果、リン脂質及び/又はリン脂質の水性分散液に電離放射線を照射することにより、リン脂質及び/又はリン脂質の水性分散液の品質を全く変化させることなく、効果的に滅菌処理することを見い出し本発明を完成するにいたった。

[0006]

リン脂質及びリン脂質の水分散液は熱や酸化に対して不安定なものが多く、リン、窒素等の微生物の栄養源になる元素で構成されているため汚染された微生物が繁殖しやすい。

また、天然物であり皮膚に対する安全性が高いばかりでなく、皮膚をすこやかな状態に保つ作用に優れているため、合成の滅菌・防腐剤の高濃度使用による滅菌対策は好ましくない。

本発明は、これらリン脂質及びその水性分散液を、その品質や機能を損なうことなく効果

also, ultraviolet light sterilization and filtration sterilization can point out problem that in order to maintain effect uniformly, great cost is required for the maintenance of mount.

Furthermore, like emulsion and liposome those of unstable colloid dispersed form it is many in raw material which is used as cosmetics starting material, when colloidal state changes as description above with sterilization operation and/or is destroyed is many.

Furthermore, other than starting material itself, it is necessary also for the countermeasure to microbial contamination and microbial contamination etc at time of being filled & packing to devise with container.

[0004]

this invention like above solved problem of Prior Art, proposes sterilization method for unstable raw material in heat or ultraviolet light etc, designates offer of phospholipid and/or phospholipid dispersion which does not have microbial contamination as objective.

[0005]

[Means to Solve the Problems]

In order that as for these inventors, considering above-mentioned problem, degradation of quality is little without adding heat or light, is not a possibility of the secondary contamination, starts to be to look at sterilization method of aqueous dispersion of phospholipid and/or phospholipid where commodity is high, as for result of repeating diligent investigation, without changing completely by irradiating ionizing radiation to aqueous dispersion of phospholipid and/or phospholipid, quality of aqueous dispersion of phospholipid and/or phospholipid, sterilization it does in effective, discovering completing this invention it reached point of.

[0006]

As for aqueous dispersion of phospholipid and phospholipid unstable ones are many vis-a-vis heat or acid conversion, because it consists element which becomes nutrient source of phosphorus, nitrogen or other microorganism microorganism which was polluted is easy to propagate.

In addition, safety for skin with natural product not only to be high, skin is done, because it is dense and it is superior in the action which is maintained at same state, sterilization countermeasure is not desirable with high concentration use of sterilization * antiseptic of synthesis.

this invention, these phospholipid or its aqueous dispersion, without impairing quality and function, is something which

的に滅菌する方法を提供するものである。

【0007】

以下、本発明の具体的展開態様について述べる。

【0008】

○リン脂質が、大豆レシチン、卵黄レシチン、水素添加大豆レシチン、水素添加卵黄レシチン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジルセリン及びスフィンゴミエリンの1種又は2種以上の混合物であること。

【0009】

○水性分散液の分散媒が水であること。

【0010】

○水性分散液がリボソームの水分散液であること。

【0011】

○ここでの電離放射線とはガンマ線、電子線、エックス線であること。

【0012】

○照射線量は1~50kGyであること。

【0013】

さらに詳細に本発明を説明する。

【0014】

本発明に使用するリン脂質とは、天然の大豆や卵黄から抽出した大豆レシチン、卵黄レシチン及び/又はこれらに水素添加した水素添加大豆レシチン、水素添加卵黄レシチン及び/又はホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジルセリン、スフィンゴミエリンをさす。

具体的にはリン脂質単独でも、あるいは2種以上を混合して使用してもよい。

【0015】

本発明で使用するリン脂質水性分散液とは、上記リン脂質の1種又は2種以上の混合物を水に分散させたものをさす。

offers method which sterilization is done in effective.

【0007】

You express below, concerning concrete development embodiment of the this invention.

【0008】

0 phospholipid, must be mixture of one, two or more kinds of soybean lecithin, egg yolk lecithin, hydrogenated soybean lecithin, hydrogenated egg yolk lecithin, phosphatidylcholine, phosphatidyl ethanolamine, phosphatidylinositol, phosphatidyl serine and sphingomyelin.

【0009】

dispersion medium of 0 aqueous dispersion must be water.

【0010】

0 aqueous dispersion must be aqueous dispersion of liposome.

【0011】

ionizing radiation 0 here must be gamma ray, electron beam, x-ray source.

【0012】

0 illumination dose must be - 50 kGy.

【0013】

Furthermore this invention is explained in detail

【0014】

phospholipid which is used for this invention, it points to hydrogenated soybean lecithin, hydrogenated egg yolk lecithin and/or phosphatidylcholine, phosphatidyl ethanolamine, phosphatidylinositol, phosphatidyl serine, sphingomyelin which soybean lecithin, egg yolk lecithin and/or these which are extracted from natural soybean and egg yolk hydrogenated is done.

Being phospholipid independent concretely, or mixing 2 kinds or more, it is possible to use.

【0015】

phospholipid aqueous dispersion which is used with this invention, it points to those which disperse mixture of one, two or more kinds of above-mentioned phospholipid to the water.

さらに具体的には、上記リン脂質の1種又は2種以上の混合物を0.1-20.0重量%、好ましくは0.1-10.0重量%、さらに好ましくは0.5-5.0重量%の濃度となるように、ホモミキサー、超音波ホモジナイザー等により水に分散懸濁させたものをさす。

また、リン脂質2分子膜からなる閉鎖小胞体であるリポソームの水分散液をさす。

【0016】

さらに、リン脂質水分散液中には通常化粧品や医薬品に使用される界面活性剤、油分、多価アルコール、水溶性高分子、無機及び有機粉体、キレート剤、酸化防止剤、皮膚に対する有効成分等が添加してあっても差し支えない。

【0017】

滅菌に必要な放射線量は、原材料の汚染の程度によって異なるが、50kGyでもリン脂質及び水性分散液の品質に変化は認められないことから1-50kGyが適当である。

また、通常の製造環境においては汚染菌数は少なく、このような場合には1-5kGy程度の照射で十分である。

【0018】

【実施例】

次に実施例に従って本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲はこれら実施例に限定されるものではない。

また、特に限定しない限り、実施例中の「%」は「重量%」を表す。

【0019】

実施例1-実施例5

水素添加大豆レシチンに線量の異なるガンマ線を照射したときの菌数と過酸化値(POV)及び外観変化を第1表に示した。

本実験で用いた試料は大腸菌群は陰性であったが、カビ・酵母及び一般細菌が検出された。

1kGy照射で一般細菌、カビ・酵母いずれも検出限界以下となり、十分な殺菌効果が得られ

Furthermore concretely, in order mixture of one, two or more kinds of the above-mentioned phospholipid 0.1 - 20.0 weight%, preferably 0.1-10.0 weight%, furthermore to become concentration of preferably 0.5-5.0 weight%, it points to those which dispersed suspension are done to water with homogenizer, ultrasonic homogenizer etc.

In addition, it points to aqueous dispersion of liposome which is a closed vesicle body which consists of phospholipid bimolecular film.

【0016】

Furthermore, detergent, oil component, polyhydric alcohol, water soluble polymer, inorganic which usually is used for cosmetics and the drug and active ingredient etc for organic powder, chelator, antioxidant, skin being added in phospholipid aqueous dispersion, it does not become inconvenient.

【0017】

radiation dose which is necessary for sterilization differs in extent of pollution of raw material, but with as much as 50 kGy in quality of phospholipid and aqueous dispersion as for change 1 - 50 kGy are suitable from fact that it is not recognized.

In addition, pollution bacterial count is little regarding conventional production environment, in this kind of case it is a fully with lighting of 1 - 5 kGy extent.

【0018】

【Working Example(s)】

Following to Working Example next, furthermore you explain this invention in detail, but range of this invention is not something which is limited in these Working Example.

In addition, if especially it does not limit, "%" in Working Example displays "weight%".

【0019】

Working Example 1- Working Example 5

When irradiating gamma ray where dose differs to hydrogenated soybean lecithin, the bacterial count and peroxide value (POV) and change in external appearance was shown in Table 1.

As for sample which is used with this experiment as for E. coli group it was a negative, but mold * yeast and general bacterium were detected.

General bacterium, mold * yeast in each case it became detection limit or less with 1 kGy lighting, sufficient

第1表

照射線量	非照射	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5	実施例 6
一般細菌	240個/g	0.5 kGy	1.0 kGy	5.0 kGy	10.0 kGy	25.0 kGy	50.0 kGy
大腸菌群	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
カビ・酵母	13個	2個	検出せず	検出せず	検出せず	検出せず	検出せず
P O V	3.2	2.8	2.2	3.1	2.4	3.1	2.7
外 観	白色粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

粒子径: 120nm以下を合格とする。

【0021】

実施例 6-実施例 10

第2表に、リボソーム水性分散液に線量の異なるガンマ線を照射した時の菌数と酸価、pH、粒子径及び外観変化を示した。

【0021】

Working Example 6-Working Example 10

When in Table 2, irradiating gamma ray where dose differs to liposome aqueous dispersion, bacterial count and acid number, pH, particle diameter and change in external appearance were shown.

本試料中の汚染微生物は、大腸菌群、カビ・酵母は検出されず、一般細菌のみが検出された。

これらの菌は 1kGy の線量で検出限界以下にまで殺菌できることが明らかとなった。

また、使用した線量範囲では成分変化はほとんど認められず、品質を損なうことなく滅菌する有効な手段であることが示された。

[0022]

As for pollution microorganism in this sample, E. coli group, as for the mold * yeast it was not detected, only general bacterium was detected.

With dose of 1 kGy sterilization is possible these microbe to the detection limit or less, it became clear.

In addition, in dose range which is used as for component variation it is not recognized for most part, without impairing quality it is a effective means which sterilization is done, it was shown .

[0022]

50kGy までの高線量照射しても品質劣化はなく、必要に応じて 1~50kGy の適当な線量を選ぶことにより、効果的に滅菌することができる。

High dose to 50 kGy irradiating, there is not a degradation of quality, the sterilization it is possible to effective by choosing suitable dose of according to need 1~50 kGy.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)